

#4
11/03/01
1c978 U.S. PTO
09/922694
08/07/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Atsushi SUZUKI, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HEREWITH

FOR: COMPOSITIONS AND METHODS FOR ALLEVIATING HYPERTENSION OR PREVENTING A RISE IN BLOOD PRESSURE

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
JAPAN	2000-238039	AUGUST 7, 2001

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Thomas Cunningham
Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Thomas M. Cunningham, Ph.D.

Registration No. 45,394



22850

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 8月 7日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-238039

出 願 人

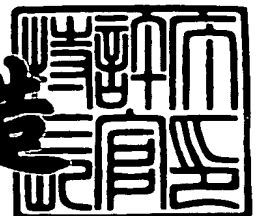
Applicant(s):

花王株式会社

2001年 4月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3035750

【書類名】 特許願

【整理番号】 P03871208

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 35/78

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 鈴木 淳

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 落合 龍二

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 時光 一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高血圧症予防・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) フェルラ酸又はフェルラ酸エステル及び (b) カフェ酸又はクロロゲン酸を含有する高血圧症予防・治療剤。

【請求項 2】 成分 (a) がフェルラ酸の薬学的に許容される塩である請求項 1 記載の高血圧症予防・治療剤。

【請求項 3】 成分 (b) が薬学的に許容される塩である請求項 1 又は 2 記載の高血圧症予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高血圧症予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

狭心症、心筋梗塞、心不全などの心疾患あるいは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患は、高血圧と非常に深い関係があり、日本人の死因のそれぞれ第二位と第三位を占める。また、厚生省国民生活基礎調査（平成 10 年度）によれば、高血圧症で通院する患者数は我が国で千人あたり 64 人であり、病因の第一位を占めている。高血圧の対策としては、利尿薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、アンジオテンシン交換酵素阻害薬などの血圧降下医薬品が挙げられ、これらは主として重症高血圧患者に適用される。それに対して、食事療法、運動療法、飲酒・喫煙の制限などの生活習慣改善を目的とした一般療法は、軽症者から重症者までの高血圧者に広く適用されることから、一般療法の重要性が認識されている。なかでも食習慣の改善は重要であるといわれ、伝承として血圧降下作用を有すると言われる食品は数多く存在する。また従来から食品由来の血圧降下素材の探索が盛んに行われ、血圧降下作用を有する有効成分の分離・同定が数多くなされている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において高血圧症対策の目的で使用される医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する頻脈・徐脈等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血圧降下作用を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血圧降下効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。

本発明の目的は、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、且つより高い抗高血圧作用を有する高血圧症予防・治療剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、(a) フェルラ酸又はフェルラ酸エステル及び (b) カフェ酸又はクロロゲン酸を含有する高血圧症予防・治療剤を提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明で用いる成分 (a) フェルラ酸及びそのエステルは、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により工業的に製造することもできる。

該植物としては、例えば、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ、トウモロコシ、大麦、コメ等が好ましく、特にコメが好ましい。本明細書におけるコメとは、イネ科イネ (*Oryza sativa* LINNE) の種実等の生又は乾燥物を意味する。

【0006】

フェルラ酸エステルは、天然物、特に植物中に本来含有されているものの抽出又は分画の際の化学的処理によって変換したもの、及びその化学的修飾を行ったものが含まれる。例えば、コメの糠より得られた米糠油を、室温時弱アルカリ性下で含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られる。フェルラ酸は、上記工程より得られたフェルラ酸エステルを加圧下熱時硫酸で加水分解し、精製して得るか、又は細菌 (*Pseudomonas*) を、フトモモ科チョウジノキ (*Syzygium aromaticum* MERRILL et PERRY) のつぼみ及び葉より水蒸気蒸

留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることができる。また、化学合成によってフェルラ酸を調製する場合は、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応による方法を挙げることができる (Journal of American Chemical Society, 74, 5346, 1952)。なお、フェルラ酸等には立体異性体が存在するがいずれの異性体も使用することができ、また異性体の混合物であってもよい。

【0007】

本発明で用いるフェルラ酸エステルのアルコール部としては炭素数1～40のものがよく、直鎖又は分岐鎖のアルキル又はアルケニルアルコール、アリアルアルコール、モノテルペンアルコール、セスキテルペンアルコール、ジテルペンアルコール、トリテルペンアルコール、ステロール、トリメチルステロールが挙げられる。具体的には、エタノール、オレイルアルコール、2-エチルヘキシルアルコール、アリルアルコール、セチルアルコール、メントール、フェノール、ベンジルアルコール、コレステロール、シクロアルテノール、24-メチレンシクロアルテノール、カンペステロール、 β -シトステロール、シクロアルタノール、シクロプレノール、 α -シトステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、 α -シトスタノール、 β -シトスタノール、カンペスタノール等が挙げられる。

【0008】

フェルラ酸は、塩の形とすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。フェルラ酸の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されない。このような塩の塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明の高血圧症予防・治療剤は、これらの塩を調製してから、その他の成分からなる組成物中に添加したものでよいし、フェル

ラ酸と塩形成成分を別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成せしめたものでもよい。

【 0 0 0 9 】

成分 (a) は 2 種以上を併用してもよい。成分 (a) は、成人 (体重 6 0 kg) 1 日あたり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 g、好ましくは 0 . 0 0 5 ~ 5 g、更に好ましくは 0 . 0 1 ~ 0 . 5 g 摂取するのがよい。

【 0 0 1 0 】

本発明で用いる成分 (b) カフェ酸又はクロロゲン酸は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により、工業的に製造することもできる。本発明のクロロゲン酸には、ネオクロロゲン酸、イソクロロゲン酸類 (例えば、3, 5 - ジカフェオイルキナ酸等)、クロプトクロロゲン酸、5 - カフェオイルキナ酸等が含まれる。成分 (b) は、例えば、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果などのクロロゲン酸を多く含む植物体から抽出したものでもよく、例えば、アカネ科コーヒー (*Coffea arabica* LINNE) の種子より、温時アスコルビン酸又はクエン酸酸性水溶液で抽出して得られる生コーヒー豆の抽出物をこれらに置き換えて利用することができる。

【 0 0 1 1 】

成分 (b) は、フェルラ酸と同様に薬学的に許容される塩の形で用いることにより水溶性が向上し、生理学的有効性が増大する。この塩としては、フェルラ酸と同様な塩が挙げられる。成分 (b) は、成人 (体重 6 0 kg) 1 日あたり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 g、好ましくは 0 . 0 0 5 ~ 5 g 摂取するのがよい。

【 0 0 1 2 】

成分 (b) は、2 種以上を併用してもよい。

【 0 0 1 3 】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤 (硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む)、トローチ剤、チュアブル剤、液剤 (ドリンク剤) などが挙げられる。また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、

皮膚外用剤などが挙げられる。

【0014】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、安全性に優れ、正常血圧者が日常、飲食しても何ら問題なく、ジュース、コーヒー等の飲料、スープ等の液状食品、牛乳、カレー等の乳状又はペースト状食品、ゼリー、グミ等の半固形状食品、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品、あるいは粉末状食品、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂含有食品等の飲食品として用いてもよい。

【0015】

製剤中の成分(a)、成分(b)の配合重量比率 成分(a)／(b)は、好ましくは0.01～50、更に0.01～5であるのがより好ましい。成分(a)と成分(b)の確認は、電気化学検出器付きの高速液体クロマトグラフィーにより行われる。

【0016】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、成分(a)及び成分(b)の合計有効成分の量が、成人(体重60kg)1人あたり、1日0.001～20g、特に0.005～10gを摂取するのが好ましい。なお植物の抽出物を用いる場合は、乾燥重量に換算した量を摂取することによりよい。

【0017】

【実施例】

実施例1 血圧降下評価

(1) 使用動物

15歳の雄性自然発症高血圧ラット(SHR)を、予備的に7日間連続で市販のラット用非観式血圧測定装置(ソフトロン社製)を用いて血圧測定することにより、ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間12時間(午前7時～午後7時)の条件下(ラット区域内飼育室)で飼育した。

【0018】

(2) 投与方法及び投与量

対照区では、生理食塩液を用いた。試験区1では、0.2重量%(以下単に%

と記載する) カフェ酸を生理食塩液に溶解したものを用了。試験区 2 では、0.2% クロロゲン酸を生理食塩液に溶解したものを用了。試験区 3 では、0.2% フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用了。試験区 4 では、0.1% カフェ酸及び 0.1% フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用了。試験区 5 では、0.1% クロロゲン酸及び 0.1% フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用了。試験区 6 では、0.05% カフェ酸、0.05% クロロゲン酸及び 0.1% フェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用了。投与方法は総頸静脈より投与した。投与量は、1 mL/kg とした。

【0019】

(3) 試験方法

一夜絶食した SHR を 1 群 5 匹で使用した。静脈投与前、投与 10 分後及び 1 時間後における尾動脈の収縮期血圧を測定した。

【0020】

(4) 統計学的処理方法

得られた試験成績は収縮期血圧の変化率の平均値 (%) 及び標準誤差で表して Student's t-test を行い、有意水準は 5 % 以下とした。

【0021】

表 1 に、投与前に対する投与 10 分後及び 1 時間後における収縮期血圧降下率を示した。表 1 から明らかなように、本発明の高血圧症予防・治療剤は即効且つ持続的な血圧降下作用を示した。

【0022】

【表 1】

	収縮期血圧（変化率％）	
	1 0 分後	1 時間後
対照区	-1.6±0.6	-1.9±1.4
試験区 1	-4.1±2.1	-10.2±0.5***
試験区 2	-3.2±2.6	-7.2±1.7*
試験区 3	-7.8±0.8***	0.7±2.6
試験区 4	-10.4±1.8***	-11.3±1.3***
試験区 5	-9.6±2.2***	-10.9±0.8***
試験区 6	-11.1±1.9***	-13.6±3.4***

*, *** ; 対照区に対して危険率 5 %, 0. 1 % 以下でそれぞれ有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【 0 0 2 3 】

実施例 2

(1) 使用動物

6 週齢の雄性自然発症高血圧ラット（SHR）を実施例 1 と同一条件で飼育した。

【 0 0 2 4 】

(2) 投与方法及び投与量

対照区では飲料水と市販の粉末飼料を自由摂取させた。試験区 1 では、カフェ酸ナトリウムを 0. 2 % 濃度で水に添加したものを飲料水とし、米糠より抽出したトリテルペノールフェルラ酸エステル混合物の 1 % を市販の粉末飼料に配合したものを飼料として自由摂取させた。試験区 2 では、クロロゲン酸を 0. 2 % 濃度で水に添加したものを飲料水とし、フェルラ酸を 1 % 及びフェルラ酸シクロアルテノールを 1 % で市販の粉末飼料に配合したものを飼料として自由摂取させた。試験区 3 では、カフェ酸 0. 2 %、クロロゲン酸 1 %、フェルラ酸 0. 0 4 % を水に添加したものを飲料水として自由摂取させた。

【 0 0 2 5 】

(3) 試験方法

SHRを1群6匹で使用し、4週間後、尾動脈の収縮期血圧を測定、実施例1と同様に統計学的処理を行った。

【0026】

表2に、投与開始前及び投与4週間後における収縮期血圧を示した。表2から明らかなように、本発明の高血圧症予防・治療剤の摂取により、著明な血圧上昇抑制作用を認めた。

【0027】

【表2】

	収縮期血圧 (mmHg)	
	投与前	投与4週間後
対照区	152.1±4.4	201.0±3.9
試験区1	155.3±3.7	183.5±4.0*
試験区2	153.0±5.2	181.9±5.3*
試験区3	155.0±4.1	188.2±3.4*

*;対照区に対して危険率5%以下有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【0028】

実施例3 軟カプセル剤

ゼラチン	70.0 %
グリセリン	22.9
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
パラオキシ安息香酸プロピル	0.51
水	6.44

上記組成からなる軟カプセル剤皮（オバール型、重さ150mg）の中に大豆油400mgとカフェ酸50mgとフェルラ酸50mgを定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。良好な血圧降下作用を示した。

【 0 0 2 9 】

実施例 4

次に飲料としての利用例を示す。

脱脂粉乳	3. 5 %
ミルクカゼイン酵素分解物	3. 5
フラクトース	9. 0
クロロゲン酸	0. 1
フェルラ酸ナトリウム	1 0. 0
クエン酸	0. 1
アスコルビン酸	0. 1
香料	0. 1
水	7 3. 6

上記組成の飲料の保存安定性は高く、また、風味も良好であった。

【 0 0 3 0 】

実施例 5

次に小麦粉製品への利用例を示す。

菜種油	1 5 g
コーンスターチ	1 5
小麦粉	4 2. 6
バター	5
フラクトース	1 4
フェルラ酸	2
フェルラ酸シクロアルテノール	0. 4
食塩	0. 5
重曹	0. 5
水	5

上記組成から成るクッキーを焼成した。

【 0 0 3 1 】

【発明の効果】

血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、食品として用いることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 (a) フェルラ酸又はフェルラ酸エステル及び (b) カフェ酸又はクロロゲン酸を含有する高血圧症予防・治療剤。

【効果】 血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、食品として用いることができる。

【選択図】 なし

特 2000-238039

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2000-238039
受付番号	50001000623
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 8月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 8月 7日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
氏 名	花王株式会社